



全身型重症筋無力症に対するロザノキサズマブとジルコプランナトリウムの 第Ⅲ相臨床試験結果が The Lancet Neurology に掲載

<注意事項>

本資料は、UCB S.A.が現地時間 2023 年 4 月 13 日に発表したプレスリリースの内容の一部を和訳・編集し、日本語の参考資料として提供するものであり、表現や内容については英語原文が優先されます。記載されている医薬品の情報は、開発中のものを含めいかなる医薬品の宣伝、広告、また医学的アドバイスを目的とするものではありません。

原文は以下のリンクをご覧ください

[UCB's Rozanolixizumab and Zilucoplan Phase 3 Generalized Myasthenia Gravis studies published in prestigious The Lancet Neurology Journal | UCB](#)

- 全身型重症筋無力症（gMG）の患者を対象とした臨床試験ではこれまでで最大規模となる **MycarinG 試験**の主要な評価項目において、抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性または抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ（MuSK）抗体陽性の gMG 成人患者に対するロザノキサズマブの統計学的に有意で臨床的に意義のある効果について掲載
- 抗 AChR 抗体陽性の gMG の成人患者に対する自己投与を想定した初の補体第 5 成分（C5）阻害剤であるジルコプランナトリウムの有効性評価項目における統計学的に有意で臨床的に意義のある改善ならびに安全性についての **RAISE 試験**の結果が掲載
- ロザノキサズマブとジルコプランナトリウムは、現在、米国、ヨーロッパ、日本で承認審査中

2023 年 4 月 13 日 - グローバルバイオフーマである UCB は、抗 AChR 抗体陽性または抗 MuSK 抗体陽性の gMG を対象としてロザノキサズマブの有効性と安全性を評価した第Ⅲ相国際共同試験である MycarinG 試験および抗 AChR 抗体陽性の軽度から重度の gMG 患者を対象にジルコプランナトリウムの有効性と安全性を評価した第Ⅲ相国際共同試験である RAISE 試験のデータが The Lancet Neurology に掲載^{1,2}されたことをお知らせします。

UCB は、gMG の患者さんに幅広い治療選択肢を提供する一環として、両剤の開発を進めています。両剤はそれぞれ異なる作用機序を持ちます。

UCB のエグゼクティブバイスプレジデント兼チーフメディカルオフィサーである Iris Loew-Friedrich は、「現在の治療薬の多くは、症状の軽減が期待できるのみで、これは患者さんにとっては病気の負担に加え、治療の負担になっています」と述べるとともに、「この度 The Lancet Neurology に掲載された論文は、作用機序の異なるロザノキサズマブとジルコプランナトリウムが、予測することが難しい症状の変動を患者さんが自宅でも医療施設でもうまくコントロールできる可能性を強く示唆しています」と語っています。



MycarinG 試験¹ (n=200) は、gMG 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験として過去最大規模の試験であり、この試験において、ロザリキシズマブは、抗 AChR 抗体陽性または抗 MuSK 抗体陽性の gMG の成人患者に対する統計学的に有意で臨床的に意義のある MG 特有の結果の改善を示し、これまでに公表した結果と一致しています。43 日時点における MG-ADL (重症筋無力症-日常生活動作) スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値 [標準誤差]) は、ロザリキシズマブ 7mg/kg 相当投与群、10mg/kg 相当投与群でそれぞれ -3.37 [0.49]、-3.40 [0.49] であり、プラセボ群 -0.78 [0.49] に対する群間差 (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) は、7mg/kg 相当投与群、10mg/kg 相当投与群に対してそれぞれ -2.59 [-4.09 ~ -1.25] ($p < 0.0001$)、-2.62 [-3.99 ~ -1.16] ($p < 0.0001$) であり、いずれも統計学的に有意な改善が認められました。抗 MuSK 抗体陽性の特異的サブグループでは、MG-ADL の改善は、-7.28 (7mg/kg 相当投与群; n=5)、-4.16 (10mg/kg 投与群相当; n=8)、2.28 (プラセボ群; n=8) でした。また、抗 AChR 抗体陽性の特異的サブグループでは、-3.03 (7mg/kg 相当投与群; n=60)、-3.36 (10mg/kg 相当投与群; n=60) および -1.10 (プラセボ群; n=59) でした。

ロザリキシズマブの忍容性は両用量群ともに概ね良好で、治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) の発現率は両用量群間で概ね同程度でした。最も頻繁に報告された TEAE は、頭痛、下痢、発熱でした。頭痛はプラセボ群に対してロザリキシズマブ群で高い発生率が報告されましたが、ほとんどの症例は軽度から中等度であり、重度の症例はほぼ全て、非オピオイド鎮痛剤で対処されました。TEAE による治療中止例はわずかでした。

なお、MycarinG 試験には主要な副次評価項目として患者報告アウトカム (PRO) が含まれています。新たな MG 症状の PRO (MGS-PRO) は、症状の重症度や身体疲労など、臨床的アウトカムが対象としない患者生活への影響を評価します。

RAISE 試験² (n=174) においては、主要評価項目の MG-ADL スコアや副次評価項目の QMG (定量的重症筋無力症) スコア、MGC (重症筋無力症複合) スコア、MG-QoL15 (15 項目の MG 特異的生活の質評価スケール) 等の患者報告アウトカムと臨床的アウトカムの両方で 12 週におけるベースラインからの変化量を評価し、プラセボに対して、ジルコプランナトリウムの一貫して継続的な統計学的に有意で臨床的に意義のある改善が認められ、軽度から重度の抗 AChR 抗体陽性の gMG 成人患者におけるジルコプランナトリウムの速やかな有効性が示されました。(臨床的意義のある MG-QoL15 の閾値は定められていません) また、投与 12 週後にジルコプランナトリウム投与群がプラセボ投与群に対して、レスキュー療法を受けずに MG-ADL スコアが 3 ポイント以上改善した患者さんの割合が高かったことが示されています。(それぞれ 73% および 46%; オッズ比 [95% CI] = 3.18 [1.66, 6.10]; $p = 0.0005$) さらに、QMG スコアの比較でもレスキュー治療を受けずに 12 週時点でスコアが 5 ポイント以上改善した患者さんの割合は、ジルコプランナトリウム投与群がプラセボ投与群に対して高くなりました。(オッズ比 [95% CI] = 2.87 [1.52, 5.40]; $p = 0.0012$)

ジルコプランナトリウムの忍容性は概ね良好で、最も頻繁に報告された TEAE は、注射部位反応、頭痛、下痢、MG の悪化でした²。重篤な TEAE と重篤な感染症の事象は、ジルコプランナトリウム投与群とプラセボ群で大きな違いはありませんでした。12 週間の投与期間を終えた全ての患者さん (166 名) は、現在進行中の非盲検継続投与試験である RAISE-XT 試験への参加を選択しました²。承認された場合、ジルコプランナトリウムは、自宅での自己投与が可能となる初めての C5 阻害剤となる予定です。



gMG は、希少性の慢性的かつ症状の変動を予測することが難しい自己免疫疾患で、神経筋接合部の機能不全と損傷に特徴づけられます³。発症の原因として、補体や免疫細胞、病原性 IgG 自己抗体が関係しているとされています⁴。

gMG の患者さんは、眼瞼下垂、複視、嚥下困難、咀嚼困難、発語困難などのさまざまな症状を有し、また、生命を脅かすような呼吸筋の筋力低下に至る可能性のある重度の筋力低下を引き起こすことがあります^{5,6}。MG の有病率は全世界で 100 万人につき 100 人から 350 人とされています⁷。

本件お問合せ：

Brand Communications, Rare Diseases

Jim Baxter

T +32.2.473.78.85.01

email jim.baxter@ucb.com

Corporate Communications

Laurent Schots

T +32.2.559.92.64

email laurent.schots@ucb.com

Investor Relations

Antje Witte

T +32.2.559.94.14

email antje.witte@ucb.com

ロザリキシズマブの MycarinG 試験について⁸

MycarinG 試験 (NCT03971422) は、成人全身型重症筋無力症患者さんを対象に、ロザリキシズマブの有効性および安全性を評価する多施設共同第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり、非盲検の継続投与試験を含みます¹。MycarinG 試験の主要評価項目は、重症筋無力症の症状および日常生活への影響を評価するために開発された 8 項目の患者報告スケールである MG-ADL スコアの 43 日目におけるベースラインからの変化量です¹。副次評価項目には、奏効率、MGC や QMG スコアの 43 日目におけるベースラインからの変化量、患者報告アウトカムおよび有害事象が含まれます¹。試験に参加した患者さんの大多数は非盲検の継続投与試験へ進むことを選択しました⁹。

本試験の詳細については、<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03971422> をご覧ください。

ロザリキシズマブについて

ロザリキシズマブは、皮下投与のヒト化モノクローナル抗体であり、ヒト胎児性 Fc 受容体 (FcRn) に高い親和性で特異的に結合します。FcRn と免疫グロブリン G (IgG) の相互作用を阻害することにより、抗体の異化を促進し、病原性 IgG 自己抗体の血中濃度を低下させます^{10,11}。

ロザリキシズマブは、病原性 IgG 自己抗体に関連する自己免疫疾患を有する患者さんの生活を改善することを目的として臨床開発中です。ロザリキシズマブは、2019 年に米国 FDA から重症筋無力症に対して希少疾病用医薬品の指定を受けました¹²。また、EU においても、2020 年に希少疾病用医薬品の指定を受けました¹³。(日本国内では、2020 年 11 月に厚生労働省より希少疾病用医薬品の指定を受けています。)

ロザリキシズマブは現在、国際共同治験による開発段階にあり、世界のいずれの規制当局によっても承認されていません。



ジルコプランナトリウムの RAISE 試験について¹⁴

RAISE 試験 (NCT04115293) は、AChR 抗体陽性の全身型重症筋無力症患者を対象とした、ジルコプランナトリウムの有効性、安全性および忍容性を評価する多施設共同第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験です。患者は 12 週間のジルコプランナトリウム 0.3mg/kg 相当毎日皮下注射投与群とプラセボ群に 1 対 1 の割合で振り分けられました。

RAISE 試験の主要評価項目は、12 週時における MG-ADL スコアのベースラインからの変化量です。副次評価項目には、12 週時における QMG、MGC、および修正 MG-QoL15 (MG-QoL15r) スコアのベースラインからの変化量、レスキュー療法を必要とした時期、MSE (minimal symptom expression) の割合 (MG-ADL が 0 または 1 として定義)、MG-ADL が 3 ポイント以上低下した割合、および QMG が 5 ポイント以上低下した割合 (すべて 12 週目に測定) が含まれます。副次的安全性評価項目は TEAE の発生です。RAISE 試験に参加した患者さんを対象に長期安全性、忍容性および有効性を評価する長期継続投与試験 RAISE-XT (NCT04225871) を実施しています²。

本試験の詳細については <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04115293> をご覧ください。

ジルコプランナトリウムについて

ジルコプランナトリウムは、UCB が重症筋無力症を対象に臨床開発中の C5 を阻害する 1 日 1 回自己投与型皮下注ペプチド阻害剤です。ジルコプランナトリウムはデュアル作用によって神経筋接合部への補体が関与する 損傷を阻害します²。ジルコプランナトリウムは、重症筋無力症に対して 2019 年に米国 FDA から希少疾病用医薬品の指定を受けました¹⁵。また、EU でも 2022 年に希少疾病用医薬品の指定を受けています¹⁶。

ジルコプランナトリウムは現在、国際共同治験による開発段階にあり、世界のいずれの規制当局によっても承認されていません。

UCB (ユーシービー) について

UCB (www.ucb.com) は、ベルギーのブリュッセルに本社を置くグローバルバイオファーマで、ニューロロジーや免疫・炎症領域の重篤な疾患と共に生きる患者さんのより良い生活の実現を目指して、革新的な医薬品の研究開発ならびにソリューションの提供に力を注いでいます。約 40 カ国に拠点を置き、従業員数は 8,600 名あまりを擁しており、2022 年の収益は 55 億ユーロでした。UCB はユーロネクスト・ブリュッセル証券市場に上場しています。

出典

¹ Brill V. Efficacy and safety of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive Phase 3 study MyCarinG study. The Lancet Neurology. 2023. Published online. Available at:

[http://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(23\)00077-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(23)00077-7/fulltext)

² Howard J, Efficacy and safety of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis: A randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study (RAISE). The Lancet Neurology. 2023. Published online. Available at:

[http://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(23\)00080-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(23)00080-7/fulltext)

³ Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:44.

⁴ Phillips WD, Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. F1000Res. 2016;5(F1000 Faculty Rev):1513.

⁵ Myasthenia Gravis Foundation of America. Clinical Overview of MG. <https://myasthenia.org/Professionals/Clinical-Overview-of-MG>. Accessed February 2023

⁶ Hansen JS, et al. Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark. Muscle Nerve. 2016; 53: 73-77.



- ⁷ Punga, Anna Rostedt et al. "Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders." *The Lancet. Neurology* vol. 21,2 (2022): 176-188. doi:10.1016/S1474-4422(21)00297-0
- ⁸ ClinicalTrials.gov 'A Study to Test Efficacy and Safety of Rozanolixizumab in Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis': <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03971422>. Accessed February 2023.
- ⁹ ClinicalTrials.gov 'A Study to Evaluate Rozanolixizumab in Study Participants With Generalized Myasthenia Gravis': <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04650854?term=Rozanolixizumab&draw=2&rank=3>
- ¹⁰ Kiessling P, et al. The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: A randomized Phase 1 study. *Sci Transl Med.* 2017;9(414:eaan1208).
- ¹¹ Smith B, et al. Generation and characterization of a high affinity anti-human FcRn antibody, rozanolixizumab, and the effects of different molecular formats on the reduction of plasma IgG concentration. *MAbs.* 2018;10:1111-1113.
- ¹² US Food and Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=669918>. Accessed March 2023
- ¹³ European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202272>. Accessed March 2023
- ¹⁴ ClinicalTrials.gov 'Safety, Tolerability, and Efficacy of Zilucoplan in Subjects With Generalized Myasthenia Gravis (RAISE)': <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04115293>. Accessed March 2023.
- ¹⁵ US Food and Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=699319>. Accessed March 2023.
- ¹⁶ Data on file, UCB inc

報道関係お問合せ:

ユーシービージャパン株式会社 広報

03-6864-7650

